

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА  
У КРАГУЈЕВЦУ

ПРИМЉЕНО:	11.03.2022	редност
Орг. јед.	01	2481

**ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ О  
ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ ДОКТОРСКЕ  
ДИСЕРТАЦИЈЕ**

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу одржаној дана 19.12.2021. године, одлуком број IV-03-6/23 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње др Сузане Живановић под називом “Утицај сојних разлика на патогенезу периапикалних лезија зуба у два соја пацова **Dark Agouti** и **Albino Oxford**” у следећем саставу:

1. **Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор - емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;
2. **Проф. др Сњежана Чолић**, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Клиничке стоматолошке науке, члан
3. **Проф. др Милица Поповић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Болести зуба са ендодонцијом, члан
4. **Доц. др Марина Газдић Јанковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан
5. **Доц. др Марина Милетић Ковачевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију кандидаткиње др Сузане Живановић и подноси Наставно-научном већу следећи:

## ИЗВЕШТАЈ

### 2.1. Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација др Сузанае Живановић под називом “Утицај сојних разлика на патогенезу периапикалних лезија зуба у два соја пацова *Dark Agouti* и *Albino Oxford*” спроведена под менторством проф. др Биљане Љујић, ванредног професора Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, представља оригиналну научну студију која се бави улогом и значајем сојних разлика на патогенезу периапикалних лезија зуба у два соја пацова *Dark Agouti* и *Albino Oxford*.

Периапикалне лезије су једне од најраспрострањенијих болести које карактерише јака инфламаторна реакција. Инфламација периапикалног ткива у већини случајева настаје дејством микроорганизама из инфицираног канала корена зуба који је обично последица несанираног каријеса. Почетни акутни одговор обично је узрокован микроорганизмима. Реакцију ткива одликује хиперемија, васкуларна конгестија, едем периодонталног лигамента, екстравазација неутрофила и моноцити и ограничена ресорпција алвеоларне кости. Периапикалне лезије су честе у хуманој популацији, али често немају исте карактеристике и разликују се у величини, саставу, типу микроорганизама итд.. Управо због тих неспецифичности, анимални модели су погодни за истраживање патогенезе.

Бројним експерименталним студијама је показано да генетска основа експерименталних животиња утиче на патогенезу болести. Показано је и да равнотежа између Th1 и Th2 један од главних имунопатогентских фактора. Разлике у имунским одговорима су проучаване код *Dark Agouti* и *Albino Oxford* пацова, као и код високородних C57BL/6 и BALB/c мишева. *Dark Agouti* и *Albino Oxford* пацови се разликују у продукцији цитокини. Резистенција *Albino Oxford* пацова на аутоимуне и инфламаторне болести регулисане Th1/Th17 имунским одговором, може бити последица мање продукције INF- $\gamma$ . Сасвим супротно, код *Dark Agouti* пацова је појачан Th1/Th17 имунски одговор и продукција INF- $\gamma$  и IL-17.

Претпостављено је да генетске разлике могу утицати на патогенезу периапикалних лезија због њихове могуће улоге у модулацији локалног имунског одговора и ресорпције кости у лезијама. Стога је ова студија имала за циљ да истражи утицај имунског одговора на патогенезу експерименталних периапикалних лезија у *Dark Agouti* и *Albino Oxford* пацовима.

Резултати овог истраживања показују да генетски условљена разлика у имунолошкој реактивности снажно утиче на патогенезу експерименталних периапикалних лезија

### 2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Претрагом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем биомедицинских база података “Medline”, “KoBSON”, “PubMed” и “Google Scholar”, уз

коришћење одоварајућих кључних речи: периапикалне лезије, Dark Agouti и Albino Oxford пацови, сојне разлике, имуногенетске разлике, нису пронађене студије сличног дизајна. Сходно томе, Комисија констатује е да докторска дисертација кандидата др Сузана Живановић под називом “Утицај сојних разлика на патогенезу периапикалних лезија зуба у два соја пацова Dark Agouti и Albino Oxford” представља резултат оригиналног научног рада.

### **2.3. Преглед остварених резултата рада кандидата у одређеној научној области**

#### **А. Лични подаци**

Др Сузана Живановић рођена је 15. августа 1991. године у Крагујевцу, Република Србија. Основну школу “Живко Томић” завршила је у Доњој Шаторњи, Топола. Средњу Медицинску школу са домом ученика „Сестре Нинковић“ у Крагујевцу завршила је 2010. године. Школске 2010/2011. године уписала је Интегрисане академске студије стоматологије на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, које је завршила 2015. године са просечном оценом 9,50. Докторске академске студије уписала је на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу школске 2015/2016. године, изборно подручје Матичне ћелије у биомедицинским наукама. Специјалистичке студије из здравствене области Болести зуба и ендодонција уписала је 2017. године и завршила 2021. године чиме је стекла звање специјалиста Болести зуба и ендодонције.

Више пута је награђивана за једног од најбољих студента на Интегрисаним академским студијама стоматологије, Факултета медицинских наука. Добитница признања за допринос развоју Општине Топола за 2015. годину. Била је стипендиста Фонда за младе таленте Републике Србије „ДОСИТЕЈА“, Министарства омладине и спорта Републике Србије, као и стипендиста докторских академских студија, Министарства просвете и технолошког развоја. Од школске 2015/16. ангажована је у извођење наставе за ужу научну област Болести зуба и ендодонција на Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу, а од 2021. године као асистент за ужу научну област Болести зуба и ендодонција.

#### **Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)**

1. **Zivanovic S**, Papic M, Vucicevic T, Miletic Kovacevic M, Jovicic N, Nikolic N, Milasin J, Paunovic V, Trajkovic V, Mitrovic S, Lukic ML, Lukic A, Ljubic B. Periapical lesions in two inbred strains of rats differing in immunological reactivity. *Int Endod J.* 2022;55(1):64-78. **M21**
2. **Živanović S**, Papić M, Radović M, Mišić A, Živić M, Popović M. Prevalence of C-shaped mandibular second molar canals in the population of central Serbia: a cone-beam computed tomography study. *Vojnosanit Pregl* 2021;78(1):9–15. **M23**
3. Papic M, Papic M, **Zivanovic S**, Vuletic M, Zdravkovic D, Misic A, Miletic Kovacevic M, Popovic M. The prevalence of oval-shaped root canals: A morphometric study using cone-beam computed tomography and image analysis software. *Aust Endod J.* 2021. doi: 10.1111/aej.12554. **M23**

## 2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Спроведено истраживање у потпуности је усклађено са пријављеном темом докторске дисертације. Циљеви истраживања и примењена методологија су у складу са одобреним у пријави тезе. Наслов докторске дисертације и спроведеног истраживања се подударају. Докторска дисертација садржи поглавља: Увод, Циљ студије, Материјал и методе, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература. Написана је на 84 стране и има 5 шема, 22 слике и 9 табела. Поглавље Литература има 230 цитираних иностраних и домаћих библиографских јединица.

У поглављу Увод, кандидаткиња је на свеобухватан и јасан начин изложила досадашња и актуелна сазнања о периапикалним лезијама. Кандидаткиња је на прецизан начин цитирајући релевантну литературу представила досадашња сазнања о етиологији, патогенези, класификацији, експерименталним моделима периапикалних лезија и сојним разликама пацова и мишева у осетљивости на индукцију експерименталних инфламаторних болести.

Циљ и радна хипотеза истраживања јасно су изложени и дефинисани у складу са одобреном пријавом докторске дисертације. Кандидаткиња је у свом истраживању намеравала да испита ефеката разлика у имунолошкој реактивности на индукцију периапикалних лезија, у складу са тим циљом коришћена су два генетски високородна (“*inbred strains*”) соја пацова Dark Agouti и Albino Oxford.

Материјал и методе докторске дисертације су детаљно и прецизно описане и у складу су са циљом истраживања.

Резултати истраживања су систематично и јасно приказани.

- Радиографска анализа двадесет првог дана након отварања коморе пулпе и експозиције оралном окружењу и микроорганизмима усне дупље је показала знатно већи степен ресорпције алвеоларне кости у DA пацова.
- Хистолошка и имунохистохемијска анализа показује статистички значајно већи број инфламаторних ћелија у периапикалном ткиву, укључујући неутрофиле, макрофаге и лимфоците код DA пацова.
- Анализа лимфоидних ћелија проточном цитометријом је такође показала већи проценат Т ћелија који луче проинфламаторне цитокине (CD3+CD4+IL-17+ и CD3+CD4+INF- $\gamma$ +) у периапикалним лезијама DA пацова. CD3+CD4+IL-10+ ћелије су такође бројније код DA пацова, вероватно као одговор који ограничава инфламацију.
- Експресија гена одређивана qRT-PCR методом такође је показала већу експресију проинфламаторних цитокина урођене имуности (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) и цитокина стечене имуности (IL-17 и INF- $\gamma$ ) у DA пацова.
- Експресија рецептора за универзални стимулатор инфламаторних цитокина (RANKL) је већа у DA пацова, док је остеопротегерин (OPG) регулаторни фактор, “*decoy*” рецептор за RANKL, је мање експримиран у DA пацовима. Појачана инфламација у периапикалним лезијама DA пацова се огледа и у већем RANKL/OPG односу у поређењу са периапикалним лезијама АО пацова.
- Инфламаторни процеси у периапикалним ткивима утичу и на системски ниво цитокина: ниво IL-6 и TNF- $\alpha$  одређен ELISA методом је већи у DA пацовима.
- Спектрофотометријска анализа параметара оксидативног стреса у системској циркулацији и супернатанту периапикалних лезија указује на виши ниво

прооксидативних маркера:  $H_2O_2$  и TBARS-а у DA пацовима, али и антиоксидативног GSH-а маркера.

У поглављу Дискусија детаљно су анализирани и објашњени резултати истраживања. Добијени резултати су дискутовани и упоређивани са литературним подацима из исте области. Коментари резултата овог истраживања су разумљиви и на прегледан начин дискутовани у овом поглављу.

Коишћена литература је адекватна по обиму, садржају и релевантности. Цитирано је 230 научних публикација.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидаткиње др Сузанае Живановић под називом називом “Утицај сојних разлика на патогенезу периапикалних лезија зуба у два соја пацова Dark Agouti и Albino Oxford” по обиму и квалитету израде у потпуности одговара пријављеној теми дисертације.

## 2.5. Научни резултати докторске дисертације

На основу резултата истраживања може се закључити да генетски условљена разлика у имунолошкој реактивности снажно утиче на патогенезу експерименталних периапикалних лезија. Радиографска анализа двадесет првог дана након отварања коморе пулпе и експозиције оралном окружењу и микроорганизмима усне дупље је показала знатно већи степен ресорпције алвеоларне кости у Dark Agouti пацова. Такође, хистолошка и имунохистохемијска анализа показује статистички значајно већи број инфламаторних ћелија у периапикалном ткиву, укључујући неутрофиле, макрофаге и лимфоците код Dark Agouti пацова. Анализа лимфоидних ћелија проточном цитометријом је такође показала већи проценат Т ћелија који луче проинфламаторне цитокине у периапикалним лезијама Dark Agouti пацова. Експресија гена одређивана qRT-PCR методом такође је показала већу експресију проинфламаторних цитокина урођене имуности (IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ ) и цитокина стечене имуности (IL-17 и INF- $\gamma$ ) у Dark Agouti пацова. Експресија рецептора за универзални стимулатор инфламаторних цитокина (RANKL) је већа у Dark Agouti пацова, док је остеопротегерин (OPG) регулаторни фактор, “*decoy*” рецептор за RANKL, је мање експримиран у Dark Agouti пацовима. Појачана инфламација у периапикалним лезијама Dark Agouti пацова се огледа и у већем RANKL/OPG односу у поређењу са периапикалним лезијама Albino Oxford пацова. Инфламаторни процеси у периапикалним ткивима утичу и на системски ниво цитокина: ниво IL-6 и TNF- $\alpha$  одређен ELISA методом је већи у Dark Agouti пацовима. Спектрофотометријска анализа параметара оксидативног стреса у системској циркулацији и супернатанту периапикалних лезија указује на виши ниво прооксидативних маркера:  $H_2O_2$  и TBARS-а у Dark Agouti пацовима, али и антиоксидативног GSH-а маркера.

## 2.6. Примењивост и корисност резултата у теорији и пракси

Резултати овог истраживања дају оригиналн и важан допринос разумевању патогенезе периапикалних лезија. Добијени резултати показују да генетски условљена разлика у имунолошкој реактивности снажно утиче на патогенезу експерименталних периапикалних лезија. Познавање генетских разлика може допринети разумевању механизмима који су

одговорни за различиту патогенезу и ниво инфламације у периапикалним лезијама људи и указати на значај имунопатолошких фактора у превенцији и терапији.

### **2.7. Начин презентирања резултата научној јавности**

Резултати ове студије публиковани су као оригинално истраживање у часопису индексираном на SCI листи (категорија M21). Часопис у коме су објављени резултати истраживања је један од водећих часописа из уже научне области кандидаткиње.

**Zivanovic S, Papic M, Vucicevic T, Miletic Kovacevic M, Jovicic N, Nikolic N, Milasin J, Paunovic V, Trajkovic V, Mitrovic S, Lukic ML, Lukic A, Ljujic B. Periapical lesions in two inbred strains of rats differing in immunological reactivity. Int Endod J. 2022;55(1):64-78. M21**

## ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње др Сузанае Живановић под називом називом **“Утицај сојних разлика на патогенезу периапикалних лезија зуба у два соја пацова Dark Agouti и Albino Oxford”** сматра да је истраживање базирано да актуелним сазнањима и одоварајућој методологији и да је прецизно и адекватно постављено и спроведено.

Комисија сматра да докторске дисертације кандидаткиње др Сузанае Живановић, под менторством проф. др Биљане Љујић представља оригинални научни допринос у потпунијем сагледавању генетски условљених разлика у имунолошкој реактивности које утичу на патогенезу експерименталних периапикалних лезија.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом називом **“Утицај сојних разлика на патогенезу периапикалних лезија зуба у два соја пацова Dark Agouti и Albino Oxford”** кандидаткиње др Сузанае Живановић буде позитивни оцењена и одобрена у јавну одбрану.


## ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ

**Проф. др Миодраг Лукић**, редовни професор - емеритус Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Микробиологија и имунологија, председник;




---

**Проф. др Сњежана Чолић**, редовни професор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Клиничке стоматолошке науке, члан




---

**Проф. др Милица Поповић**, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Болести зуба са ендодонцијом, члан



---

**Доц. др Марина Газдић Јанковић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Генетика, члан



---

**Доц. др Марина Милетић Ковачевић**, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Хистологија и ембриологија, члан



---

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_ године